

Aus der Universitätsaugenklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. F. Rintelen

**Über Behandlung allergischer
Reizzustände des äusseren Auges
mit einer neuen Antihistaminsubstanz:
SYNOPEN «Geigy»**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
EDWIN GUT
von Basel

Bern 1950

DRUCK: HALLWAG BERN

Von der medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. F. Rintelen

Tag der Promotion: 17. Mai 1950



Erschienen in der PRAXIS Nr. 41 (1950)

Aus der Universitätsaugenklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. F. Rintelen

**Über Behandlung
allergischer Reizzustände des äusseren Auges
mit einer neuen Antihistaminsubstanz:
SYNOPEN «Geigy»**

Von *Edwin Gut*

Die Probleme allergischer Erscheinungen im Organismus sind heute zu einem bedeutsamen Forschungsgebiet geworden. Den Ausgangspunkt der gesamten Entwicklung bilden die Untersuchungen von *Dale* und *Laidlaw* (1), *Biedl* und *Kraus* (2), welche die Auffassung vertraten, dass allergische Reaktionen auf dem Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes beruhen. Durch Bindung des Allergens an die sensibilisierte Zelle des Schockorganes soll es zu akuter Entzündung mit Ausfall von Zellfunktionen kommen; dabei wird aus dem Zelleiweiss unter anderem Histamin abgespalten, ein Stoff, dessen Wirkung zur Hauptsache das Krankheitsbild der Allergie auslöse. Experiment wie auch Klinik bewiesen, dass dem Histamin, resp. den H-Substanzen, wie *Lewis* die

«histaminähnlichen Stoffe» bezeichnete, beim allergischen Geschehen in der Tat grosse Bedeutung zukommt, wenn auch nicht alle Symptome der Allergie damit erklärt werden können. Jedenfalls ist es nicht erstaunlich, wenn zur Bekämpfung der Allergosen vornehmlich Wege eingeschlagen wurden, um primär die Histaminbildung zu verunmöglichen, die Wirkung von bereits gebildetem Histamin abzuschwächen oder gar aufzuheben.

Diese Therapie schien um so mehr gegeben, als eine kausale Behandlung ja nur in den leider seltenen Fällen in Frage kommt, wo das sensibilisierende Allergen bekannt ist. Vermeiden des betreffenden Antigens oder Desensibilisation durch entsprechend dosierte Antigenapplikation kann dann Erfolg haben. Eine solche Behandlung ist unmöglich, wenn das Allergen sich nicht eliminieren lässt, oder ist unbefriedigend in Fällen, wo Medikament und sensibilisierendes Agens identisch sind und auf das Medikament ungern Verzicht geleistet wird. In solchen Fällen wird eine Antihistamintherapie ihre Berechtigung haben, eine Behandlung, die versucht, die volle Wirksamkeit der H-Substanzen zu unterdrücken.

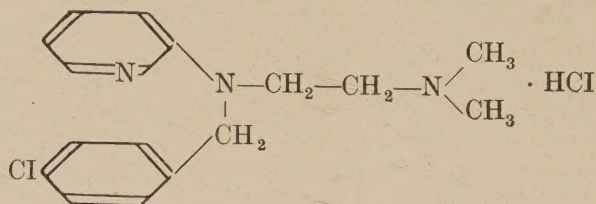
Versuche, den Organismus durch tägliche Verabreichung einer steigenden Dosis von Histamin zu gewöhnen, wie es unter anderen Forschern *Ramirez* und *St. George* (3), in neuerer Zeit *Farmer* (4), unternahmen, konnten klinisch nicht befriedigen, ebensowenig die theoretisch an sich gegebene Möglichkeit der Zerstörung des Histamins durch Fermente wie Histaminase (*Torantil*). Dieses Enzym wurde zwar erfolgreich in vivo von *Karady* und *Browne* (5) benützt, später aber von *Alexander* und *Bottom* (6) als klinisch wertlos erkannt. Mehr durfte man sich von solchen Substanzen versprechen, die geeignet schienen, das Histamin von seinen Angriffspunkten zu verdrängen. *Edlbachers* (7) natürliche Amine, wie Histidin, Arginin, Cystein, Guanidin u. a. m. zeigten sich in therapeutischen Dosen als zu wenig wirksam. Zur selben Zeit — 1937 — synthetisierten *Bovet* und *Staub* (8) vom Pasteur-Institut in Paris Körper der Phenoxy-aethylamin- und der Aethylen-diamin-Reihe; doch sie erwiesen sich als zu toxisch. *Halpern* (9) untersuchte methodisch 24 Körper der Phenylpolymethylen-diamin-Reihe und konnte 1942 einen wirksamen Körper, das Antergan, dem Handel übergeben. Dieser Stoff darf als erstes Antihistaminicum mit therapeutischer Ver-

wendung angesehen werden; auf ihn lassen sich viele weitere Antihistaminstoffe, die in der Folge herausgebracht worden sind, zurückführen. Es sind dies, um nur die bekanntesten zu nennen: Neoantergan (Bovet et al. [10], 1944), Pyribenzamin (Mayer et al. [11], 1945), Benadryl (Loew et al. [12], 1945), Antistin (Meier und Bucher [13], 1946). Der Grund, warum auf diesem Gebiete noch weitere abklärende Forschungen nötig waren, ist in den mit diesen Stoffen erzielten klinischen Resultaten zu suchen. Wohl wurden beachtliche Erfolge gemeldet, aber den klinischen Bedürfnissen vermochten sie noch nicht voll zu genügen. Entweder erwies sich für bestimmte Fälle die spezifische Wirksamkeit als zu schwach oder die Nebenwirkungen waren zu unangenehm; ja einzelne Präparate mussten als gefährlich betrachtet werden, weil sie mit einer zentral zu stark dämpfenden Wirkung verbunden waren. Von grundsätzlich anderer Struktur ist das 1948 von Wenner und Plati aus den Roche Research Laboratories entwickelte Thephorin, über dessen pharmakologische Daten uns Lehmann (14) Auskunft gibt. Dem Thephorin wird noch bessere klinische Wirksamkeit nachgerühmt, daneben sollen Nebenwirkungen in geringerer Häufigkeit in Erscheinung treten, wobei im Gegensatz zu den andern Antihistaminica namentlich keine Schläfrigkeit auftritt, sondern eher leichte Nervosität, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit.

Unsere Arbeit befasst sich mit einem weiteren neuen Antihistaminicum, dem Synopen «Geigy», dessen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere seine spezifische Antihistaminwirkung, seine allgemeine Wirkung und seine Toxizität, von Domenjoz und Jaques (15) im Tierversuch geprüft worden sind. Die pharmakologischen Untersuchungen ergaben ermutigende Resultate. Die spezifische Wirkung des Synopens zeigte sich als den übrigen Antihistaminicis ebenbürtig, bei speziellen Versuchsanordnungen gar deutlich überlegen. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Toxizitätsprüfung ergab sich eine grosse therapeutische Breite.

Weil heute eine geradezu erschreckende Anzahl von Antihistaminpräparaten zur Verfügung stehen, wird sich zunächst die Frage der Existenzberechtigung neuer derartiger Präparate aufdrängen. Darüber kann wohl nur die klinische Erprobung entscheiden. Zur Klärung dieser Frage soll in der vorliegenden Arbeit ein Beitrag erbracht werden.

Synopen ist das N-Dimethyl-aminoethyl-N-p-chlorbenzyl-a-aminopyridin-hydrochlorid mit folgendem Formelbild:



Es steht uns zur Verfügung in Dragées zu 0,025 g, als wässrige, farblose, neutrale 1%ige Lösung in Ampullen zu 2 cm³ sowie als 1%ige Salbe. Das Präparat wurde bereits im Dezember 1945 von W. G. Stoll synthetisiert, aber erst 1949 dem Handel übergeben. Als Derivat des Aethylendiamins ist es chemisch eng verwandt mit den meisten übrigen Antihistaminicis. Die ersten publizierten klinischen Erfahrungen stammen von *Burckhardt* und *Steigrad* (16) aus der städtischen Poliklinik für Hautkrankheiten, Zürich. Nach diesen Autoren entsprach die spezifische Wirkung des Synopen den besten Antihistaminen mit dem Vorteil einer sehr guten Verträglichkeit. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen *Gsell* und *Kuhn* (17), welche das Präparat vom internistischen Standpunkt aus erproben.

Im Frühjahr 1949 wurde der Universitätsaugenklinik Basel das Synopen als Präparat G 12144 zur therapeutischen Erprobung in der Ophthalmologie überlassen. Heute sind wir an Hand von weit über 100 Fällen in der Lage, einiges über dieses neueste Antihistaminicum und seine Bedeutung für die Therapie gewisser Augenerkrankungen auszusagen. Zur näheren Beurteilung sollen jedoch nur 75 Fälle verwendet werden, bei denen zum grössten Teil allergische Reizzustände des äusseren Auges, 67, vorlagen. Bei wenigen Fällen handelt es sich um Insektenstiche der Lidregion, 6, und endlich soll über die Möglichkeit einer Behandlung des Herpes zoster ophthalmicus mit Antihistaminen auf Grund zweier eigener Beobachtungen diskutiert werden. Alle übrigen Fälle, generelle allergische Dermatosen, Heufieber und Krankheiten mit nicht sicher erwiesener Allergiegrundlage, die mit Synopen behandelt wurden, aber in dieser Arbeit keine Erwähnung finden, gestatten

uns, zwar nichts über die Spezifität der Wirkung, wohl aber über die Nebenwirkungen auszusagen und erlauben uns in dieser Hinsicht, von einem grösseren Patientenmaterial auszugehen.

Die zarten äusseren Hautschichten der Lidregion, wie auch die stark exponierten Schleimhäute, sind äusserst leicht sensibilisierbar. Daneben sind mechanische Irritation und häufiger Gebrauch von Medikamenten bei äusseren Augenkrankheiten wohl ein Hauptgrund für die Häufigkeit allergischer Reizzustände des äusseren Auges. Mehr als die Hälfte unserer 67 Fälle allergischer Reizzustände sind medikamentös bedingt. Die Patienten kamen irgendeines Augenleidens wegen in Behandlung, wurden mit einem bestimmten Pharmakon sensibilisiert oder waren es schon und reagierten in der Folge allergisch. Diese Reaktion ist zu unterscheiden von einer chemisch-toxischen Wirkung der verwendeten Medikamente. In allen unsern Fällen kann es sich nicht um eine solche Wirkung handeln, da die üblichen lokal direkt nicht schädigenden Konzentrationen Verwendung fanden.

Medikamentöses Allergen	Zahl der Fälle
Antiseptica und Antibiotica	22
Pommade antiseptique calm. (Tube Blache)	5
Merfensalbe 0,02 %	4
Penicillin	3
Jodoformsalbe 2—3 %	3
Noviformsalbe 2—3 %	2
Irgamidaugensalbe	2
Sulfocillin «Gewe»	1
Syrgol 1 %	1
Targesin 3 %	1
Anaesthetica	7
Pantocain 1 %	3
Diocain 0,5 %	3
Pharmarenin 2 %	1
Mydriatica	4
Atropin 1 %	3
Scopolamin 0,25 %	1
Vasodilatoria	2
Priscol 10 %	1
Dionin 3 %	1

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass keinem der gebräuchlichen Medikamente und Wirkungsgruppen eine besondere sensibilisierende Bedeutung zukommt. Das Hervortreten der Antiseptica muss auf den häufigen Gebrauch zurückgeführt werden. Auch die Stärke der allergischen Reaktionen steht in keinem Zusammenhang mit dem pharmakologischen Charakter des medikamentösen Allergens. Der Grund für die verschiedene Reaktionsweise ist daher im wesentlichen im Individuum und seiner ihm eigenen Reaktionsbereitschaft zu suchen.

Ausser medikamentösen Allergenen spielen in der Ophthalmologie noch weitere Stoffe eine Rolle. Alle Luftschwebstoffe können leicht in den Konjunktivalsack eindringen. Wir dürfen wohl annehmen, dass ein Teil der allergischen Konjunktividen auf diesem Wege entsteht, die Sensibilisierung auf hämatogenem Wege dürfte eher selten sein. Schliesslich seien als dritte Gruppe ophthalmologisch wichtiger Allergene die Kosmetica genannt. Wenn wir von keinem entsprechenden Fall berichten können, in dem etwa Puder, Schminke, Wimperntusche als Allergen nachgewiesen werden konnte, so wohl deshalb, weil die meisten Patienten einer Poliklinik diese Kunstprodukte weniger gebrauchen.

Es war uns nur in wenigen Fällen möglich, das angeschuldigte Allergen mittels Läppchenprobe als auslösendes Agens zu erkennen. Vielfach kam es zu keiner Reaktion, sei es, dass man mit dem falschen Allergen arbeitete, sei es, dass nicht die gesamte Haut allergisiert worden war und so ein Test nur an der Stelle der allergischen Entzündung positiv hätte ausfallen können, wie es *Haxthausen* (18) in seinen Versuchen gezeigt hat. Zu all den Schwierigkeiten, die eine genaue Testierung bereitet, kommt noch der Mangel an Zeit, der sich in einer poliklinischen Sprechstunde hinderlich auswirkt. Jedenfalls können wir auf Grund unserer Versuche in dieser Hinsicht weder Angaben machen, noch Schlüsse ziehen.

Die Allergosen zeichnen sich pathologisch-anatomisch durch Gefässerweiterung, Oedem und Leukozyteninfiltration in den betroffenen Organen aus. Klinisch sind Rötung und Schwellung die kennzeichnenden Symptome. Sie treten gesondert oder kombiniert in verschiedener Stärke in Erscheinung. Je nachdem, welches Symptom vorwiegt und welches

anatomische Substrat vorwiegend befallen wird, sprechen wir von Conjunctivitis, Chemosis, Blepharitis, Lidoedem, angio-neurotischem Oedem (Quincke), Liddermatitis, Lidekzem. Im Hinblick auf unser therapeutisches Handeln dürfen wir diese nur der Bezeichnung nach verschiedenen Krankheitsbilder als allergische Reizzustände des äusseren Auges zusammenfassen und damit zeigen, dass allen das allergische Geschehen als wesentlich zugrunde liegt. Weiterhin klinisch bezeichnend für das allergische Geschehen am äusseren Auge ist das akute Auftreten alarmierender Symptome. Nicht selten folgt auf den stürmischen Beginn eine mehr chronisch verlaufende Entzündung, seltener treten die allergischen Reaktionen primär chronisch auf. Die Schwellung des lockeren subkutanen Lidgewebes kann Masse erreichen, die ein aktives oder passives Öffnen des Auges verunmöglichen. Sehr unangenehm empfunden werden ferner die Spannung der Haut, der lästige Juckreiz, die Lichtscheu und das Tränen. Entsprechend dem akuten Geschehen war unser therapeutisches Handeln. Wenn immer möglich wurde das schuldige Allergen ausgeschaltet. Damit war ein wichtiger Faktor, die Ursache der Erkrankung entfernt, der Patient aber noch nicht von seinem Leiden befreit. Wie wir an Hand typischer Fälle zeigen, waren wir in der Lage, mit Synopen den sonst erfahrungsgemäss wesentlich längeren Heilungsverlauf erheblich abzukürzen und dem Patienten rasche Besserung seiner subjektiven Missempfindungen zu verschaffen.

Als Beispiele seien einige klinische Beobachtungen angeführt:

Fall 17: R. D. ♀, 1870, akutes Lidekzem und Lidoedem beidseits. Seit einigen Wochen Rötung beider Augen, Epiphora, sehr starkes Brennen.

4. 7. Conjunctiven beidseits stark gerötet und trübe.
Th: Targesin 3 0/0.
Pommade antiseptique calmante.
7. 7. keine Besserung. Beidseits starkes Lidoedem und Lidekzem (Abstrich: Leukozyten, gram + Diplobazillen).
Th: Synopen 1 Ampulle i. v.
keine Lokalbehandlung.
8. 7. subjektiv und objektiv wesentlich besser.
Th: Synopen 1 Ampulle s. c.
9. 7. weitere Besserung.
Th: Synopen 1 Ampulle s. c.

11. 7. in Abheilung.
Th: Synopen 1 Ampulle s.c.
Naphka «Blache» 3mal täglich für die Lider
13. 7. beide Augen nahezu reizfrei.
Th: Synopen per os 3mal 1.

Fall 18: L. H., ♀, 1928. Allergischer Reizzustand der Conjunctiva bulbi nach Anwendung von Targesin zur Behandlung einer Conjunctivitis simplex.

4. 7. rechtes Auge reizfrei,
linkes Auge mässig starke conjunctivale Injektion. Conjunctiva trübe.
Th: Targesin 3 % 4mal täglich.
9. 7. umschriebene Chemosis der Conjunctiva bulbi.
Sonst Auge reizfrei.
Th: Synopen 1 Ampulle i. v.
keine Lokalbehandlung.
11. 7. wesentlich besser.
Th: Zink 0,1 %.

Fall 20: K. H., ♂, 1932. Conjunctivitis allergica.

13. 7. Brennen, Rötung der Conjunctiva tarsi, etwas Schnupfen.
Th: Synopen per os 3mal 1.
16. 7. weniger Brennen, kein Schnupfen mehr, nur noch leichte Rötung der Conjunctiven.
Th: Weiter Synopen per os.

Fall 31: H. P., ♀, 1921, allergischer Reizzustand des äusseren Auges nach Applikation von Pommade antiseptique calmante.

29. 11. Pommade antiseptique calmante nach Fremdkörperentfernung.
30. 11. Rötung, Schwellung des Lides rechts, Juckreiz.
Th: Kamillenumschläge, Bor - Borax - Ephetonintropfen.
Nachts telefonische Meldung, Schwellung nehme zu.
Obige Behandlung wurde ersetzt durch essigsaurer Tonerde. Tropfen wie bisher.
1. 12. sämtliche Symptome des Lidekzems verstärkt. Läppchenprobe mit Pharmaton 1 %, Fremdkörpersalbe und Pommade antiseptique calmante.
Th: Synopen 1 Ampulle i. v.
Kalzium 20 % 20 cm³ i. v.
2. 12. Schwellung geringer, Abnahme aller übrigen Erscheinungen, Patientin beruhigt.
Th: Nur Synopen i. v.
5. 12. Patientin geheilt entlassen. Läppchenprobe mit Pommade antiseptique calmante nachträglich stark positiv.

Fall 37: E. R., ♂, 1909, allergischer Reizzustand des linken Auges nach Anwendung von Priscol.

27. 8. Eintritt wegen Chorioretinitis centralis links.
Th: 1 Ampulle Priscol retrobulbaer.

29. 8. erneut eine Ampulle Priscol retrobulbaer.
30. 8. Auftreten des Reizzustandes. Rötung, Schwellung der Lider, Juckreiz.
Th: 1 Ampulle Synopen i. v.
31. 8. subjektiv und objektiv besser.
Th: Synopen per os 3mal 1 täglich über acht Tage.
Der allergische Reizzustand klang innerhalb zweier Tage restlos ab. Keinerlei Nebenwirkungen.

Fall 54: J. E., ♀, 1878. Allergischer Reizzustand des rechten Auges nach Applikation von Pommade antiseptique calmante.

17. 11. Excision eines Tumors des rechten Unterlides.
Zwei Hautnähte, Irgamidpuder, kein Verband.
18. 11. reaktionslos.
20. 11. Fäden entfernt. Wegen Fremdkörpergefühl Pommade antiseptique calmante.
21. 11. rechts Lider gerötet und geschwollen, Juckreiz, conjunctivale Injektion. Hornhaut ohne Infiltration.
Th: Synopen 1 Ampulle i. v. (mittags),
Synopen 2 Tabletten (abends).
22. 11. vollständiges Abklingen der Affektion. Keinerlei subjektive Beschwerden mehr.

Fall 65: L. T., ♀, 1917. Allergische Lidentzündung.

10. 1. schon drei Wochen in auswärtiger Behandlung wegen gereizter Augen. Lokale Salbenbehandlung. Lider gerötet, geschwollen. Bulbus reizlos. Haut z. T. verdünnt, zigarettenpapierartig.
Th: Synopen 1 Ampulle i. v. Schnell injiziert, Hitzegefühl.
11. 1. bedeutend besser. Patientin subjektiv erleichtert.
Th: Synopen 1 Ampulle i. v. und per os 3mal 1 täglich.
Langsam injiziert, kein subjektives Missempfinden
14. 1. Es besteht noch eine leichte Rötung und Schuppung links.
Haut weiterhin z. T. verdünnt.
Th: Synopen per os 3mal 1,
lokal 2 %ige Borsalbe.
18. 1. Lidhaut wenig gerötet, geschmeidiger.
Th: Nur noch Salbe.
23. 1. Rezidiv: Patientin stand vier Tage lang nicht mehr unter Synopenschutz.
Th: Synopen 1 Ampulle i. v. und per os 3mal täglich. Abheilung innert kürzester Zeit. Als aber Patientin nicht mehr unter Synopentherapie stand, erfolgte ein erneuter Rückfall, der wiederum mit Antihistaminicis leicht zu beeinflussen war. Das Allergen liess sich nicht ermitteln.

Wie aus dieser Auswahl typischer Fälle ersichtlich ist, haben wir uns bemüht, wenn immer möglich einzig Therapie mit Synopen zu treiben und auf jegliche andere vor allem

lokale Behandlungsmöglichkeit zu verzichten, galt es doch in erster Linie, die Wirksamkeit des Synopen zu erfassen. Dass wir aber in einzelnen Fällen von diesem Prinzip abweichen und z. B. wie in Fall 31 am ersten Tag Synopen und Kalzium injiziert, ist wohl begreiflich. Das subjektiv sehr lästige Lidoedem sollte mit allen verfügbaren Mitteln bekämpft werden. Ob das rasche Verschwinden der alarmierenden Symptome in diesem Falle ganz allein dem Synopen zuzuschreiben war, darf infolgedessen nicht mit Sicherheit (1mal Kalzium i. v.) behauptet werden. *Der Verzicht auf jegliche Lokalbehandlung im akuten Stadium hat sich aber im ganzen durchaus bewährt. Sie ist in einzelnen Fällen erst im Abheilungsstadium, zu dessen Abkürzung, erfolgt.*

Wie weit aber kam uns eine spontane Heilungstendenz zu-
statten, handelten wir doch nach dem Grundsatz: wenn immer
möglich, Entfernung des Allergens? So stösst die klinische
Beurteilung der Wirksamkeit auf Schwierigkeiten; keinesfalls
lässt sie sich, wie etwa im pharmakologischen Experiment,
tabellarisch festlegen. Und dennoch sind wir wegen der weit-
gehenden Eindeutigkeit der Resultate in der Lage, an Hand
der behandelten 75 Fälle eine gewisse Aussage über die Wirk-
samkeit des Präparates zu machen. Allgemein war die spezi-
fische Wirkung sehr gut, ganz besondere Erfolge verzeichneten
wir bei akuten Prozessen mit intravenösen Gaben und gleich-
zeitiger oraler Applikation. Hohe Dosierung mussten wir nicht
scheuen, denn die Nebenwirkungen, von denen später die
Rede sein wird, waren selten und nicht schwerwiegend. Sub-
jektiv wirkte Synopen wohltuend, insofern als Juckreiz und
Spannung rasch verschwanden, der Patient vermochte seine
Lider wieder zu heben; objektive Besserung stellten wir an
Hand verminderter Entzündungssymptome und Abschwellung
fest. Nach diesen auffallenden Anfangserfolgen stellte sich
aber vielfach eine Verlangsamung im Abheilungsprozess ein.
Leichte Rötung und in seltenen Fällen auch geringe Schwel-
lung blieben bestehen und bedurften noch einige Zeit bis zur
restlosen Heilung. Der rasch einsetzende Anfangserfolg trug
wahrscheinlich wesentlich zur Förderung des Abheilungspro-
zesses bei.

Von besonderer Bedeutung waren einige Fälle allergischer
Reizzustände, die kurz vor einem operativen Eingriff standen:

Fall 39: F. S., ♂, 1867, allergischer Reizzustand rechts nach Merfensalbe.

21. 9. Eintritt zur Extractio lentis. Merfensalbe zur Desinfektion des Conjunctivalsackes.
22. 9. Rötung und Schwellung der rechten Lider, Juckreiz.
Th: Synopen per os 4mal 1 täglich.
23. 9. Lider kaum gerötet und geschwollen.
Th: Synopen per os 4mal 1 täglich.
24. 9. Reizzustand abgeklungen, Operation.

Fall 44: M. G., ♀, 1862, allergisches Lidekzem rechts nach Diocain.

2. 5. Eintritt zur Staroperation.
3. 5. allergisches Lidekzem nach Diocain.
Th: Synopen 1 Ampulle s. c.
4. 5. subjektiv und objektiv besser.
Th: Synopen 1 Ampulle s. c.
5. 5. nur noch leichte Rötung, anderntags Operation möglich.

Fall 59: B. S., ♀, 1888, allergischer Reizzustand der Lider rechts nach Merfensalbe.

18. 12. Merfensalbe zur Desinfektion des Conjunctivalsackes rechts.
19. 12. Lider rechts gerötet, Schwellung und Juckreiz.
Th: Synopen 1 Ampulle i. v.
sofortige Wirkung innert 24 Stunden, anschliessend Operation.

Dank dem raschen Abklingen der allergischen Symptome konnten die bereits hospitalisierten Patienten in kürzester Zeit zur Operation gebracht werden, ein verlängerter Spitalaufenthalt liess sich vermeiden.

Bei einigen Patienten versuchten wir, das Allergen unter Synopenschutz beizubehalten:

Fall 14: S. B., ♂, 1908. Lidekzem rechts nach Jodoformsalbenapplikation bei Keratitis disciformis. Es kam anfangs unter Synopenbehandlung zur Besserung des Ekzems. Durch ein Missverständnis wurde Synopen abgesetzt und prompt verschlimmerte sich der allergische Reizzustand. Unter weiterem Antihistaminschutz wurde Jodoform ertragen. Die Keratitis kam zur Abheilung, die Jodmedikation konnte abgestellt werden und der allergische Reizzustand verschwand restlos.

Fall 66: P. L., ♂. 1927. Penicillin in loco bei Keratitis superficialis punctata. Patient wurde überempfindlich, reagierte mit einem stark juckenden urticariellen Exanthem am ganzen Körper. Unter Synopenschutz konnte die Penicillintherapie weitergeführt werden, die allergische Reaktion verschwand.

Diese zwei Fälle mögen die gute spezifische Wirkung des Synopen unterstreichen. Dem stehen nun aber andere Fälle gegenüber mit weniger prompter Wirkung. Sei es, dass unter Synopenschutz zwar noch weitere Therapie mit dem Allergen getrieben werden konnte, eine restlose Abheilung aber erst nach Absetzen des betreffenden Medikamentes eintrat (Fall 5). Oder wir sahen uns gezwungen, der zunehmenden allergischen Symptome wegen sofort auf das betreffende Therapeuticum zu verzichten.

Demnach empfiehlt sich folgendes Vorgehen: Entfernung des allergisierenden Medikamentes, wenn ungern darauf verzichtet wird, Uebergang zu einem klinisch gleich wirkenden, in seiner chemischen Zusammensetzung aber anderen Pharmakon, wenn dies unmöglich ist, dann rechtfertigt sich ein Versuch unter Synopenschutz das benötigte Medikament zur Anwendung zu bringen.

Schliesslich sei noch von einem Misserfolg die Rede:

Fall 10: E. B., ♀, 1881. Allergisches Lidoedem rechts wahrscheinlich nach Anwendung von Pommade antiseptique calmante.

7. 5. 1 Ampulle Synopen s. c.

9. 5. nicht die geringste Besserung. Ein Versuch mit Kalzium i. v. und Bor-cold-cream lokal führte nach längerer Behandlungsdauer zur Abheilung.

Vielleicht mag der Grund der Wirkungslosigkeit in einer zu geringen Dosierung liegen. Jedenfalls war es der einzige Fall, bei dem wir den gewohnten Anfangserfolg vermissen mussten.

Glaukomverdächtige oder -kranke Patienten verlangen eine längerdauernde, mehrmals täglich durchgeführte Messung des intraocularen Druckes. Bei der Aufnahme solcher Druckkurven bemerkten wir nicht selten Ueberempfindlichkeiten auf die verschiedenen Lokalanästhetica von einer Stärke, dass vorübergehend trotz aller Antihistamintherapie die Druckregistrierung unterbrochen werden musste. In der Folge haben wir es deshalb unternommen, die für die meisten Antihistamine bekannte lokalanästhetische Wirkung zu benützen, um bei bereits bestehender Allergose Antihistaminkörper einerseits als Therapeutica, anderseits als Anaesthetica zu gebrauchen. Die Versuche scheiterten an der lokalen Reizwirkung der meisten Antihistaminica,

wobei auch Synopen keine Ausnahme machte. Einzig für Antistin war bekannt, dass es bei 0,5%iger Anwendung keinerlei Reizungen verursachte, dafür aber keine Anaesthesia zur Folge hatte, welche erst mit einer 5%igen Lösung eintrat; dann allerdings unter stärkster Reizwirkung. Mit einer 1%igen Thephorinlösung liess sich im Selbstversuch und bei einigen Patienten nach 3 Tropfen der Druck zwar messen, aber die Anästhesie war nicht vollständig, ferner kam es zu einer starken Reizwirkung, die sich in schmerzendem Brennen, Epiphora, gemischter Injektion und Rötung der Lider äusserte. Eigentlicher Schmerz (*Anaesthesia dolorosa*) nur über 1—2 Minuten, dann Uebergang in Wärmegefühl. Innerhalb einer Stunde waren sämtliche entzündlichen Symptome subjektiv und objektiv verschwunden. Aus diesen Versuchen lässt sich schliessen, dass *die lokalanästhetische Komponente der Antihistamine in der Ophthalmologie noch keine Verwendung finden kann.*

Wir hatten Gelegenheit, sechs Fälle von äusserst starkem *Lidoedem nach Insektenstich* mit Synopen zu behandeln. Wir versuchten entsprechend der Theorie, nach der dem freiwerdenden Histamin ursächliche Bedeutung zukommt, mit Antihistaminicis vorzugehen. Die Erfolge waren verschieden. Während die Hälfte der Fälle verblüffend reagierte, so dass nach wenigen Stunden die mächtige Schwellung verschwand, nahmen die Symptome in zwei Fällen nur allmählich ab, ein Fall erwies sich als unbeeinflussbar. Wir verabfolgten Synopen nur parenteral, es mag sein, dass eine zusätzliche Lokalbehandlung mit Synopensalbe die Resultate verbessert hätte.

Ein noch umstrittener Vorgang war der Behandlungsversuch von zwei *Herpes-zoster-ophthalmicus*-Fällen mit Synopen. Gross (19) behandelte Varicellen mit Antistin, primär, um den Juckreiz zu beeinflussen. Bei frühzeitiger Applikation erstreckte sich die Wirkung nicht nur auf den Juckreiz mit seinen Folgezuständen, sondern auch auf den Gesamtverlauf der Erkrankung. Schübe wurden kupiert, die Effloreszenzen zeigten vermehrt exsudative Form mit rascherer Abheilung. So versuchten wir den Herpes zoster, eine den Varicellen verwandte Viruserkrankung, mit Antihistaminen zu beeinflussen. Ueber den Wirkungsmechanismus orientierte uns Frischknecht (20) an Hand von Untersuchungen des Verlaufs der Kapillarresistenz im Zosterbereich. Die Vermutung,

es würden Histamin oder H-Substanzen frei, vermochte er indirekt durch Applikation eines spezifischen Antihistamin-körpers zu beweisen. Nach Injektion von 2 cm³ Antistin i. v. stieg nämlich die Kapillarresistenz im Zosterdermatom an, es wurde nach *Frischknecht* Histamin von seinem Angriffspunkt verdrängt, welches Tonus und Dichte der Kapillarwand im Zosterbereich drosselte. Damit sehen wir in der Anwendung von Antihistaminen eine Möglichkeit, die symptomatische Behandlung des Herpes zoster erfolgreich zu erweitern. Besonders gilt dies für den Zoster ophthalmicus, wo eine starke Anschwellung des lockeren subcutanen Lidgewebes vermieden werden kann. Unsere beiden Fälle behandelten wir mit hohen Dosen von Synopen (1 Ampulle i. v. und 3×2 Tabletten täglich) und konnten eine vorzügliche Wirkung auf die Oedeme der Augenlider feststellen. Wir verzichteten auf die übliche Behandlung mit DHE und Benerva, mussten aber von Antineuralgicis reichlich Gebrauch machen. Ob der Verlauf der Krankheit durch Synopen abgekürzt wird, kann an Hand dieser beiden positiven Fälle natürlich noch nicht entschieden werden, weitere Erprobung ist indiziert. Es scheint, dass die Bedeutung der Antihistaminica bei der Behandlung des Zoster ophthalmicus in erster Linie in der guten Wirkung auf das Lidoedem zu sehen ist, so dass unter anderem eine eingehende ophthalmologische Untersuchung zur Eruierung keratischer oder iritischer Veränderungen unter günstigeren Verhältnissen erfolgen kann.

Applikationsweise: entsprechend dem wechselvollen Bild der allergischen Erscheinungen gestalteten sich auch Dosierung und Applikation. Die meisten unserer Fälle bedurften rascher Hilfe, schon der subjektiven lästigen Symptome wegen. So ist es verständlich, dass 80% unserer Patienten Synopen parenteral injiziert erhielten, eventuell in Kombination mit peroraler Therapie. Ebenso war entsprechend der Forderung einer raschen Wirkung die intravenöse Applikation der Weg der Wahl. Die Erfolge setzten meist sehr rasch ein. Um einen Momentanerfolg in einen dauernden zu verwandeln, bewährte sich die gleichzeitige orale Applikation; es konnte so möglicherweise ein genügender Antihistaminblutgehalt aufrecht erhalten werden. In sieben Fällen wurde Synopen insgesamt 12mal subkutan mit gutem Erfolg appliziert. Zweimal trat ein schmerzendes, derbes Infiltrat an der

Injektionsstelle auf, das innerhalb von 24 Stunden ohne Nachteil für den Patienten verschwand. Gleiches hat schon *Schindler* (21) für Antistin beschrieben. In drei Fällen versuchten wir, das Antihistaminicum subconjunctival zu applizieren. Es kam nie zu einem schmerzenden Infiltrat. Obwohl Synopen am Orte der allergischen Manifestation in Maximalkonzentration verabreicht wurde, stellten sich keinerlei objektive Zeichen einer rascheren Wirkung ein. Die subconjunctivale Injektion kann somit nicht empfohlen werden, zumal ein Patient über starke Schmerzen während der Injektion klagte. Gleiches gilt für die lokale Applikation ins Lidgewebe. Eine lästige, nicht entzündliche Lidschwellung blieb für 1—2mal 24 Stunden zurück. Womöglich verlangsamt Synopen seine eigene Resorption. Nur ein einziges Mal injizierten wir Synopen intramuskulär, was völlig reizlos ertragen wurde. In einigen Fällen genügte auch die orale Therapie allein; sie mag besonders nach anfänglicher parenteraler Therapie und längerer Behandlungsdauer angezeigt sein. Ueber Salbenbehandlung können wir uns nicht aussprechen, wir behandelten nur zwei akute Lidexzeme erfolgreich.

Dosierung: Bei ausschliesslich oraler Therapie hat sich uns die Einnahme von 3×2 Tabletten täglich als besonders günstig gezeigt. Parenteral beschränkten wir uns auf 1 Ampulle (= 0,02 g) 1mal, seltener 2mal täglich, in schweren Fällen kombiniert mit 3×1 — 3×2 Tabletten pro die nach dem Essen. In schwersten Fällen wird man sicher höher dosieren können und müssen.

Nebenwirkungen: Synopen zeichnete sich durch seine gute Verträglichkeit aus. Tabletten, nach dem Essen eingenommen, verursachten nie Magen-Darm-Störungen. Bei ausschliesslich oraler Therapie erwähnte nur ein Patient Schläfrigkeit, andere Nebenerscheinungen traten nicht auf. Etwas anders verhielt es sich bei parenteraler Applikation. So fanden wir bei Synopen in insgesamt 6% der Fälle die den Antihistaminen eigenen Nebenwirkungen, wie Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Wärmegefühl, Kopfschmerzen und Schwindel. Die derben, schmerzenden Infiltrate bei subkutaner Applikation wurden oben erwähnt. Fast alle Fälle mit Nebenerscheinungen erhielten Synopen intravenös appliziert. Besonders ungünstig wirkte ein rasches Injizieren. So reagierte eine Pa-

tientin auf rasche Injektion zweier Ampullen Synopen mit Schwindel und beängstigender Enge auf der Brust; eine sorgfältig langsam applizierte Injektion 24 Stunden später wurde ohne Nebenerscheinungen ertragen. Dieser Fall möge die Wichtigkeit einer langsamen intravenösen Applikation unterstreichen. Es werden somit der Prozentsatz wie auch die Stärke der Nebenwirkungen wesentlich herabgesetzt werden können. In den meisten Fällen waren die Nebenwirkungen nach 1—2 Stunden verschwunden. Nie musste wegen Unverträglichkeit auf Synopen verzichtet werden. Das gehäufte Auftreten von verschiedenen Nebenerscheinungen bei ein und demselben Patienten zusammen mit der Erkenntnis, dass Nebenwirkungen bei Steigerung der Dosierung nie auftraten, lässt offenbar die Auffassung zu, dass von Individuum zu Individuum eine unterschiedliche Reaktionsweise besteht. Für solch empfindliche Patienten mag ein Versuch mit anderen Antihistaminicis am Platze sein.

Hat Synopen einen Einfluss auf den intraocularen Druck? Folgender Fall kam zur Beobachtung:

Fall 51: B. F., ♀, 1876. Leichtes Oedem des linken Oberlides nach Atropinsalbe. Patientin erhielt sechs Tage lang je zwei Tabletten Synopen. Plötzlich Kopfwahl, Schmerzen, Druckanstieg — akutes Glaukom!

Post hoc oder propter hoc war unsere Fragestellung. Wir verwerteten Druckkurven von Patienten, die unter Synopenwirkung standen, stellten einen Versuch an mit subconjunctivaler Applikation von Synopen unter genauester Druckregistrierung, aber es liess sich keine Wirkung des Synopens auf den Druckablauf feststellen. Somit erscheint es höchst unwahrscheinlich, dass der Glaukomanfall von Fall 51 in kausalen Zusammenhang mit der Synopentherapie zu bringen ist.

Zusammenfassung:

Nach einem kurzen Ueberblick über die Entwicklung der Antihistamintherapie wird eingehend über die klinischen Ergebnisse der Behandlung allergischer Reizzustände des äusseren Auges mit der neuen Antihistaminsubstanz Synopen «Geigy» an Hand von über 100 Fällen berichtet.

Synopen hat sich als spezifisch wirksam gezeigt. Hervorzuheben sind der auffallende Anfangserfolg, die Abkürzung

des bei anderer Therapie erfahrungsgemäss längeren Heilungsverlaufes und die sehr ausgesprochene Linderung der subjektiven Missempfindungen. Im allgemeinen hat sich der Verzicht auf jede Lokalbehandlung im akuten Stadium bewährt; im Abheilungsstadium ist sie, zu deren Abkürzung, meist zweckmässig.

Das allergisierende Medikament soll nach Möglichkeit vermieden werden. Wird ungern darauf verzichtet, so mag ein gleichwirkendes, aber chemisch anderes Pharmakon Ersatz leisten. Kann dieser Weg nicht eingeschlagen werden, dann erst ist das allergisierende Medikament unter Synopen-schutz anzuwenden.

An Hand einiger weniger Fälle werden Behandlungserfolge mit Synopen bei Insektenstichen am äusseren Auge beschrieben und abschliessend wird eine Erweiterung der symptomatischen Therapie des Herpes zoster ophthalmicus mit Synopen diskutiert.

Von Vorteil erweist sich die von uns meist angewandte parenterale Applikation (1—2 Ampullen täglich), eventuell in Kombination mit oraler Therapie (3×1—2 Tabletten täglich). Entsprechend dem akuten Einsetzen der allergischen Erkrankung sollte die Therapie mit Synopen rasch, am besten mit intravenöser Injektion, erfolgen. Eine subkutane Applikation ist der möglichen schmerzenden Infiltrate wegen nicht angezeigt. Die lokale Injektion in die allergisch gereizte Augenregion hat sich nicht bewährt.

Eine hohe Dosierung wird nicht gescheut, da die Verträglichkeit des Synopen gut ist. Nebenerscheinungen scheinen individuell und selten aufzutreten, sind von geringer Stärke, unabhängig von der Dosierung, am ehesten bei intravenöser Applikation zu erwarten; sie muss in diesem Falle langsam erfolgen.

Nie musste wegen Unverträglichkeit auf Synopen verzichtet werden.

Eine Wirkung auf den intraokularen Druck besteht nicht.

Literatur:

1. Dale und Laidlaw: J. Physiol. (Brit.) 41, 318 (1910).
2. Biedl und Kraus: Wien. klin. Wschr. 23, 385 (1910).
3. Ramirez und St. George: Med. J. Record 119, 71 (1924).
4. Farmer: J. Lab. Clinical Med. 26, 802 (1940).
5. Kardy und Browne: J. Immunol. 37, 463 (1939).
6. Alexander und Bottom: J. Immunol. 39, 457 (1940).
7. Edlbacher: Z. physiol. Chem. 247, 63 (1937).
8. Bovet und Staub: C. r. Soc. Biol. 124, 547 (1937).
9. Halpern: J. Méd. Lyon 23, 409 (1942).
10. Bovet, Horclois, Walthert: C. r. Soc. Biol. 138, 99 (1944).
11. Mayer, Huttner, Scholz: Science 102, 93 (1945).
12. Loew, Kaiser, Moore: J. Pharmacol. 83, 120 (1945).
13. Meier und Bucher: Schweiz. med. Wschr. 76, 294 (1946).
14. Lehmann: J. Pharmacol. 92, 249 (1948).
15. Domenjoz und Jaques: Schweiz. med. Wschr. 79, 476 (1949).
16. Burckhardt und Steigrad: Schw. med. Wschr. 79, 480 (1949).
17. Gsell und Kuhn: Schweiz. med. Wschr. 79, 1245 (1949).
18. Haxthausen: Acta dermato-venerol. 20, 257 (1939).
19. Gross: Schweiz. med. Wschr. 78, 159 (1948).
20. Gsell und Frischknecht: Aerztl. Monatshefte IV, 241 (1948).
21. Schindler: Schweiz. med. Wschr. 76, 300 (1946).

